FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1966

THÈSE

659

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Anne MAUVAIS-JARVIS, née BERGUE

le 21 octobre 1938 à Hanoï (Nord-Vietnam)

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE CLINIQUE ANATOMIQUE ET THERAPEUTIQUE DES OVAIRES POLYKYSTIQUES.

Président : Mr. J. DECOURT, Professeur

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1966

THÈSE

n°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Anne MAUVAIS-JARVIS, née BERGUE
le 21 octobre 1938 à Hanoï (Nord-Vietnam)
Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE CLINIQUE ANATOMIQUE ET THERAPEUTIQUE DES OVAIRES POLYKYSTIQUES.

Président : Mr. J. DECOURT, Professeur

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

1/1/1966

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Georges BROUET.

1er ASSESSEUR . . . . . Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR . . . . . Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	DENOIX (P.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	N...
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
—	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.) / DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Histologie	COUJARD (R.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.) / RICHET (G.)
Physiologie	DEJOURS (P.) / ROUCAYROL (J.-Cl.) / SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) / GOUGEROT (L.) / TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) **Professeurs titulaires :**

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)		LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	N...
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)		PADOVANI (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques medicales	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— — (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CABROL (Ch.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F
	WORMS (R.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELCARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEUR ASSOCIÉ

Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseillers administratifs	Mlle CHAINTREUIL (G.) M. FAYE (R.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.),
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes PARENTS.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41533912_0033

A Monsieur le Professeur Jacques DECOURT

Professeur de Clinique Endocrinologique à
la Faculté de Médecine de Paris.-

qui m'a fait l'honneur de
présider cette thèse, en
témoignage de ma respec -
tueuse admiration.

A Monsieur le Professeur Agrégé Louis ORCEL

Chef du Service d'Anatomie Pathologique du
C.H.U. Saint - Antoine

- qui a bien voulu m'accueillir
dans son service -
Qu'il soit assuré de toute ma
reconnaissance et de mon dévoue-
ment.

A mes MAITRES en ANATOMIE PATHOLOGIQUE :

- Monsieur le Professeur Jacques DELARUE
  Professeur d'Anatomie Pathologique à la Faculté de Médecine de Paris.

  Médecin Chef de l'Hôpital Paul Brousse.

- Monsieur le Professeur Agrégé Jean ROUGEAU.

En remerciement de l'enseignement qu'ils m'ont prodigué.

À nos MAITRES d'EXTERNAT :

- Messieurs les Professeurs :

André SICARD
Paul MILLIEZ
Georges BROUET
Maurice DEROT
Jacques DELARUE

- Monsieur le Docteur Robert CLAISSE.

Qu'ils veulent bien trouver ici
l'expression de ma reconnaissance.

À mon Mari, le Docteur Pierre MAUVAIS - JARVIS.

Maître de Conférences
agrégé à la Faculté.

Médecin des Hôpitaux.

INTRODUCTION

Le médecin, le gynécologue ou le chirurgien ont souvent l'occasion de découvrir des ovaires polykystiques, soit à l'examen physique, soit au cours de l'exploration coelioscopique ou chirurgicale, de femmes présentant des manifestations cliniques diverses. Néanmoins, cette anomalie gonadique coïncide surtout avec deux affections cliniquement et biologiquement particulières: d'une part le syndrome des ovaires micro-polykystiques dit de STEIN-LEVENTHAL, d'autre part la dystrophie ovarienne polykystique.

Nous avons rassemblé dans ce travail 102 observations d'ovaires polykystiques découverts chez des femmes ayant été examinées entre 1960 et 1966 à la Clinique Endocrinologique de la Faculté de Médecine de Paris.

Ces 102 observations groupaient 36 cas de STEIN-LEVENTHAL et 66 cas de dystrophie polykystique ovarienne. Nous avons cherché, en comparant les caractères cliniques, biologiques et anatomiques communs à chacune de ces observations, à dégager la symptomatologie propre à chaque groupe d'ovaires polykystiques.

Nous rapportant, en outre, aux données expérimentales recueillies dans la littérature, nous avons tenté d'apprécier les résultats des méthodes thérapeutiques que l'on peut opposer à ces différentes affections en fonction de critères physiopathologiques.

Enfin, avec les maîtres qui nous ont guidé dans le travail, nous avons essayé de faire la synthèse des caractères cliniques, pathogéniques et thérapeutiques propres aux ovaires polykystiques. Il s'agit là bien entendu de conclusions temporaires, tant il est vrai que nous ne disposons pas encore actuellement de méthodes suffisamment spécifiques pour apprécier valablement les relations unissant l'ovaire humain et l'axe hypothalamo-hypophysaire qui en est la commande.

CHAPITRE I -

LES DONNEES EXPERIMENTALES

1/ RAPPEL DE LA PHYSIOLOGIE OVULATOIRE

L'ovaire normal est, chez la femme, ainsi que dans de nombreuses races animales, soumis à un fonctionnement cyclique dominé par la survenue à date fixe d'une ovulation spontanée, c'est-à-dire obéissant à des lois d'homéostasie probablement hormonale, contrairement à certaines races chez lesquelles l'ovulation est provoquée par un phénomène extérieur(lumière, rut...). Cette physiologie cyclique est très particulière en endocrinologie: elle requiert des centres de commandes très sensibles, et obéissant à une mécanique minutieusement réglée.

Il semble que l'hypothalamus soit le siège de cette horlogerie. Ainsi, chez la ratte on distingue deux zones hypothalamique(3-22). L'une, postérieure, serait située au niveau de l'éminence médiane et commanderait par l'intermédiaire d'hormones peptidiques appelées releasing factors(RF)(34-37): la sécrétion hypophysaire de FSH, et une sécrétion permanente et minimale de LH, permettant au follicule de de Graaf de mûrir et de sécréter des oestrogènes. La seconde aire hypothalamique, de siège antérieur préoptique, aurait une activité intermittente déclenchant, par l'intermédiaire d'un LH-RF, une brusque décharge hypophysaire de LH, capable d'induire une ovulation, à laquelle succède la formation du corps jaune(3-49).

Cette aire de contrôle serait très sensible aux différentes "informations" qu'apportent les stéroïdes sexuels circu-

lants et serait en relation très étroite, par l'intermédiaire du cortex cérébral, avec le monde extérieur.

Chez le mâle, cette aire hypothalamique n'existerait pas. Chez la femelle, sa destruction ne laisse subsister qu'une activité FSH et LH permanente(31). Il existerait donc, du moins chez la ratte, une différenciation sexuelle de l'hypothalamus qui, pour GORSKI, s'effectuerait dans les 3 premiers jours de la vie(30)

Si chez la femme, on ne peut, faute de données anatomiques précises, extrapoler les données expérimentales recueillies chez l'animal, on a cependant acquis la conviction, grâce aux documents apportés par plusieurs auteurs à partir de dosages spécifiques de FSH et de LH, qu'il existe, avant l'ovulation, une brusque ascension d'activité LH, tandis que l'activité FSH est surtout nette dans la période préovulatoire et décroît franchement lorsque commence à apparaître le pic d'activité LH. On est assez peu éclairé actuellement sur les modalités par lesquelles FSH-RF et LH-RF sont respectivement stimulés et inhibés. Il semble néanmoins que, chez les animaux à ovulation spontanée, en particulier chez la ratte, le centre hypothalamique qui commande la décharge cyclique de LH puisse être stimulé en période préovulatoire par de petites quantités de progestérone et d'oestrogènes(3-21-49). Ce dernier stéroïde ayant par ailleurs une action potentialisatrice sur les oestrogènes(21). Par contre, administrés à forte dose, et de façon continue ou différée, les stéroïdes sexuels, en particulier les oestrogènes inhibent l'ovulation(49). Ces derniers sont même capables d'inhiber toute l'activité gonadotrope(16-49).

2/ LA BIOGENESE DES STERIUDES AU NIVEAU DE L'OVAIRE NORMAL.

A l'activité cyclique hypothalamohypophysaire, correspond une activité fonctionnelle ovarienne diversifiée dans le temps et selon la zone anatomique envisagée.

Le follicule de de Graaf, mûri grâce à l'action trophique de FSH, secrète en présence d'une petite quantité de LH : de l'oestrone et surtout de l'oestradiol qui s'accumulent dans le liquide folliculaire(78-80). Il semble que la thèque interne et la granulosa du follicule soient toutes deux nécessaires à la production d'oestrogènes(68).

Le corps jaune humain fait in vitro la synthèse de nombreux stéroïdes. Néanmoins, la progestérone est principalement formée à partir de l'acétate marqué(69-71). On trouve en outre, de l'oestradiol et des traces de 17-hydroxyprogestérone et d'androstènedione dans l'incubat de corps jaune- LH augmente spécifiquement et de façon considérable la conversion de l'acétate -14 C en progestérone - 14 C par le corps jaune humain.

A côté du follicule et du corps jaune cyclique, les biochimistes distinguent une troisième formation biogénétique: le stroma cortical ovarien. Celui-ci groupe en fait des formations anatomiques et disparates où dominent le tissu interstitiel(70) ou le tissu théco-interstitiel secondaire à l'atrésie folliculaire(68). Ce tissu, incubé avec de l'acétate radioactif, forme des traces d'oestrogènes mais surtout des androgènes marqués: androsténedione, déhydroisoandrostérone et testostérone(70). Si l'on ajoute LH au milieu d'incubation, la conversion en androgènes est nettement augmentée. LH a donc à ce niveau une action non plus lutéotropique, mais de stimulation interstitielle(ICSH) en tous points analogue à celle qu'a cette stimuline sur le tissu testiculaire.

Néanmoins, il ne s'agit que d'une donnée in vitro, car, in vivo, il n'est pas prouvé que la corticale ovarienne ait normalement une activité sécrétoire. Dans la veine ovarienne, on ne trouve pas de testostérone et seulement des traces de déhydroisoandrostérone(50)

Néanmoins, si le taux de sécrétion de testostérone ne parait pas dépasser 0,5 mg / 24h chez la femme normale(73), il existe chez celle-ci une sécrétion notable d'androsténedione (4 mg / 24h). Toutefois, il n'est pas précisé si ce stéroïde provient de l'ovaire ou du cortex surrénal(36).

3/ L'OVAIRE POLYKYSTIQUE EXPERIMENTAL

De multiples conditions expérimentales aboutissent à la formation d'ovaires polykystiques chez l'animal. On a pu reproduire des ovaires polykystiques par des facteurs mécaniques locaux, en provoquant en particulier une torsion ou une striction des artères ovariennes(29). D'autres auteurs ont reproduit des ovaires polykystiques chez des rats hypophysectomisés ou en parabiose, en faisant intervenir respectivement des gonadotrophines exogènes et endogènes(29). L'administration d'antithyroïdiens de synthèse, qui augment la sécrétion de TSH, associée à l'injection de gonadotrophines chorioniques, aboutit à la formation d'ovaires polykystiques chez le rat(28). Néanmoins, il semble que la condition essentielle à la réalisation expérimentale d'ovaires polykystiques soit l'absence d'ovulation. A cet égard, on peut surtout retenir deux séries de travaux que l'on doit d'une part à K. PONSE(68) et d'autre part à BARRACLOUGH et coll. (3-31).

K. PONSE, depuis déjà de nombreuses années, a insisté sur le rôle protecteur de FSH sur la granulosa ovarienne et sur le fait que LH a un rôle très différent sur l'ovaire, selon que celui-ci est ou non préparé à son action par FSH. Si LH agit sur un ovaire qui a tout d'abord été excité par FSH, on assiste chez la ratte et le cobaye femelle à une transformation des petites cellules avasculaires de la granulosa en cellules lutéales, aspect sécrétoire qui caractérise le corps jaune cyclique. Au contraire, chez l'animal hypophysectomisé, non "préparé" par FSH, l'injection de préparations assez pures de LH favorise la régression de la granulosa et la prolifération d'un tissu théco-interstitiel au niveau des zones d'atrésie folliculaire, tissu qui

développe une forte activité sécrétoire orientée essentiellement, pour K. PONSE, vers la formation d'androgènes.

GORSKI et BARRACLOUGH, ont, pour leur part, réalisé une série très passionnante d'expérimentations chez la ratte. Comme il a été rappelé précédemment, ces auteurs ont décrit, un centre hypothalamique antérieur, générateur de la décharge hypophysaire cyclique de LH nécessaire à l'ovulation(22-31). Ils ont ensuite montré que si l'on détruit ce centre au moyen d'une injection de propionate de testosrérone pratiquée dans les 3 premiers jours de la vie, on obtient un oestrus permanent et des ovaires polykystiques. Cet état est irréversible, et toute leur vie ces animaux présentent des cycles anovulaires. Néanmoins, on trouve, dans l'hypophyse des rattes ainsi traitées, une certaine quantité de FSH et de LH qui parait entretenir la croissance et l'activité des follicules, sans que cette hypophyse soit capable, pour autant, de libérer la décharge de LH qui précède l'ovulation et la formation du corps jaune.

Dans des travaux récents, WEISZ et LLOYD (86) ont montré que la stéroïdogénèse ovarienne des "androgen-sterilized rats" était différente de celle des ovaires des rattes normales. Incubés en présence de précurseurs radioactifs, ces ovaires ont un rendement en oestrogènes marqués, comparable à celui des ovaires normaux. Par contre, ils produisent abondamment des androgènes : androsténedione et testostérone.

On peut reproduire des ovaires polykystiques du même type , non seulement par destruction chimique, au moyen de la testostérone, du centre de décharge cyclique de LH, mais aussi, par illumination prolongée de l'animal(86) ou par stéréotaxie élective.

Si les expériences de K. PONSE et de BARRACLOUGH et coll. sont différentes dans leur essence, elles comportent néanmoins, un certain nombre de points communs. D'une part, ces 2 séries de travaux montrent que l'anovulation est essentielle à la

réalisation des désordres anatomiques et hormonaux qui caractérisent l'ovaire polykystique. D'autre part, l'une et l'autre insistent sur le rôle particulier dévolu à LH dans la production de cet état. Pour PONSE, LH agissant sur un ovaire non préparé par FSH, développe une activité ICSH et va stimuler le tissu interstitiel ovarien. Pour BARRACLOUGH et LLOYD, si LH n'est plus capable d'induire une ovulation, elle perpétue néanmoins en présence d'une certaine quantité de FSH, une activité sécrétoire ovarienne, acyclique, et alors très différente de celle de l'ovaire normal. Aussi, pour ces deux auteurs, LH dépourvue d'activité luteinisante, devient une hormone orientée vers la biosynthèse d'androgènes; ce qui rejoint assez fidèlement les travaux expérimentaux de SAVARD et coll.(70-71) qui, au niveau de l'ovaire humain, localisent au strома cortical ovarien l'action stimulante de LH sur la biogénèse des androgènes ovariens.

Ainsi, en s'exprimant en termes endocriniens, on peut dire que l'ovaire poly kystique est un ovaire qui reste dans une certaine dépendance à l'égard des gonadotrophines hypophysaires mais une dépendance anarchique, acyclique, qui déplace sa fonction essentielle, qui est la formation du corps jaune, vers d'autres fonctions normalement quiescentes, mais susceptibles alors de développement pathologique.

CHAPITRE II.

L'OVAIRE POLYKYSTIQUE EN CLINIQUE

Chez la femme, la découverte anatomique ou endoscopique d'ovaires polykystiques est fréquente. Cette fréquence va de pair avec une certaine confusion dans l'interprétation physiopathologique de ce syndrome. Aussi, a-t-on pu décrire des ovaires polykystiques dans des affections aussi différentes que l'acromégalie, l'hyperplasie surrénale congénitale virilisante, certaines tumeurs virilisantes des surrénales, voire dans l'hypothyroïdie (29).

En fait, il semble qu'il faille, en clinique, distinguer 2 maladies très différentes : d'une part, l'ovaire micropolykystique qui correspond grossièrement au tableau décrit par STEIN et LEVENTHAL, et auquel confère une certaine autonomie la conjonction d'anomalies cliniques, anatomiques et hormonales particulières ; d'autre part, la dystrophie polykystique ovarienne, affection beaucoup plus vaste et fort imprécise, relevant de causes diverses, mais qui possède néanmoins pour clinicien une symptomatologie assez univoque.

1/ L'OVAIRE MICROPOLYKYSTIQUE DE STEIN-LEVENTHAL

Lorsqu'en 1935, STEIN et LEVENTHAL ont décrit le syndrome qui, depuis, porte leur nom, ils ne soupçonnaient pas les développements physiopathologiques qu'allait prendre cette affection. Bien que contestée initialement par ces auteurs, l'origine congénitale du syndrome de STEIN-LEVENTHAL pouvait cependant être envisagée cliniquement du fait du caractère primaire

des anomalies qui le caractérise. En effet, la spanioménorrhée anovulaire primitive et d'aggravation progressive, indépendante de toute cause déclanchante, constitue, du moins pour les auteurs français (14-59-60), l'élément essentiel de l'histoire clinique de cette affection. Il s'y ajoute la constatation d'ovaires hypertrophiés, durs, lisses et indolents, blancs nacrés et parcourus de petits vaisseaux en dents de peigne à la coelioscopie.

Du point de vue histologique, on constate l'existence d'une coque épaisse et régulière entourant uniformément les 2 ovaires; on note sous cette coque des kystes de petite taille, égaux entre eux, répartis en profondeur, les follicules primordiaux sont alignés sous la capsule. On ne trouve pas de cicatrice de corps jaune.

La présence d'un virilisme pilaire, quoique inconstante, nous semble d'une grande importance pour authentifier cliniquement la maladie. Il parait, en effet, actuellement hors de doute que l'ovaire micropolykystique est une source d'androgènes. Cette conception repose sur de nombreux arguments. Mis en incubation, cet organe convertit les précurseurs marqués qui lui sont offerts, en androgènes radioactifs, avec rendement biogénétique plus élévé que celui des ovaires normaux(2-43-45-65). Au sein du tissu ovarien, on trouve de l'androsténedione et de la déhydroisoandrostérone en quantités variables (50-80). Les valeurs plasmatiques de testostérone sont presque constamment élevées chez les malades atteintes de syndrome de STEIN-LEVENTHAL. (12-19-20), de même que le taux de production de cet androgène (52-53). La constatation d'une production élevée de testostérone libre, circulante, est d'un grand intérêt, car il est actuellement hors de doute que seul cet androgène est capable d'induire des manifestations virilisantes pathologiques.

Néanmoins, on ne trouve généralement pas de testostérone au sein même du tissu ovarien(45-50). Aussi pense-t-on actuellement que la production élevée de testostérone n'est pas la

conséquence directe d'une sécrétion exagérée de testostérone par le tissu ovarien, mais traduit plutôt une conversion métabolique, hépatique par exemple, de précurseurs tels que l'androstènedione, qui est retrouvée en abondance au sein du tissu ovarien micropolykystique. La clearance métabolique de cet androgène est très élevée (36); elle dépasse en importance le flux sanguin hépatique, ce qui suppose une épuration extrahépatique notable. Aussi toute perturbation dans la "capacité d"extraction", de l'androsténedione peut être la cause d'une conversion métabolique anormalement élevée en testostérone libre circulante, donc active. Par contre, il ne semble pas que la déhydroisoandrostérone ovarienne puisse jouer un rôle important comme précurseur de testostérone. Il a été en effet montré que la conversion in vivo de la déhydroisoandrostérone libre et sulfoconjuguée en testostérone était extrêmement faible (53).

La physiopathologie du syndrome de STEIN-LEVENTHAL est très obscure. Des déficits enzymatiques entravant la biosynthèse des oestrogènes ont été évoqués comme primum movens de l'hyperproduction d'androgènes par l'ovaire micropolykystique. La suppression du feedback oestrogénique serait responsable d'une hypersécrétion de gonadotrophines, laquelle entraînerait en amont du déficit enzymatique (déficit d'aromatisation des androgènes en oestrogènes pour SHORT ET AXELROD (2-79), déficit en 3 β- hydroxystéroïde déshydrogénase pour MAHESH (50)), une accumulation d'androgènes en particulier de déhydroisoandrostérone.

Ces données très fragmentaires, tirées le plus souvent d'expériences in vitro, n'apportent pas la conviction, car il n'existe pas de déficit oestrogénique patent dans le syndrome de STEIN. Au cours de l'exploration de 36 syndromes de STEIN LEVENTHAL par les gonadotrophines chorioniques associées à la dexaméthasone, nous avons en effet trouvé constamment chez ces malades, des valeurs subnormales d'oestrogènes urinaires (40). D'autre part, les anomalies citées par AXELROD n'ont pas été retrouvées par d'autres auteurs(10). Par contre, SAVARD (70-71°,

a montré que le stroma cortical des ovaires micropolykystiques convertissait de façon plus importante que le stroma cortical normal l'acétate ^{14}C en testostérone et en androstérone ^{14}C et que cette conversion était particulièrement majorée par l'adjonction au milieu d'incubation de gonadotrophine à effet LH.

Ces notions rejoignent celles qui se dégagent de certains travaux concernant la reproduction expérimentale de l'ovaire polykystique chez l'animal, dont nous avons déjà fait mention (31). Sans vouloir pour autant rattacher le syndrome de STEIN-LEVENTHAL à une atteinte primitive de la commande hypothalamohypophysaire des gonadotrophines, il semble que l'on soit en droit d'évoquer un déséquilibre dans la production de celles-ci, sinon promoteur, du moins comme facteur d'entretien d'une hyperandrogénie ovarienne.

En effet, bien que les valeurs de LH, trouvées par divers auteurs chez les patientes porteuses d'ovaires micropolykystiques, soient variables et discutables (44-48-52), il semble néanmoins probable que la persistance d'une activité LH basale permanente, sans pic cyclique préovulatoire, (ainsi qu'il en est chez l'homme), soit une des conditions essentielles à la constitution d'un ovaire polykystique sécréteur d'androgènes. Au cours de l'exploration de 36 cas de STEIN-LEVENTHAL examinés à la consultation de gynécologie de la Clinique Endocrinologique, nous avons rassemblé les données suivantes :

cliniquement l'âge des malades se situait entre 18 et 32 ans. L'âge moyen était de 24 ans. Dans tous les cas, il existait des anomalies menstruelles majeures consistant soit en une spanioménorrhée anovulaire avec des cycles de 45 jours à 3 mois, soit même en une aménorrhée secondaire remontant à 2-3 ans (4 cas). Dans 3 cas, les périodes d'aménorrhée étaient entrecoupées de ménométrorragies que la biopsie d'endomètre rattacha à une hyperplasie simple ou glandulo-kystique. L'examen physique montra une obésité dans 10 cas (28% des cas). Au contraire, une maigreur a été constatée dans 7 cas (19% des cas).

Un certain degré de virilisme pilaire a été noté dans toutes nos observations, consistant : soit en une simple hypertrichose dans 21 cas (60 % des cas), soit en un véritable virilisme pilaire avec disposition masculine de la pilosité et morphologie androïde à l'étude du morphogramme (15 cas, soit 40 %). En aucun cas, néanmoins, il ne fut constaté d'hypertrophie clitoridienne. A l'examen gynécologique, l'utérus est toujours apparu petit, les ovaires durs, lisses et indolents, hypertrophiés dans la moitié des cas seulement. Un examen coelioscopique a été pratiqué soit par le Professeur Agrégé MUSSET, soit par le Dr. J. BARRAT, soit par le Dr. KLEIN. Il a montré dans tous les cas des ovaires caractéristiques, blancs nacrés, lisses, sans follicules visibles à la surface, ni trace de corps jaune récents ou anciens. De petits vaisseaux en spirale parcouraient souvent la surface de l'ovaire.

Un examen anatomopathologique de fragments d'ovaires prélevés au cours de résections cunéiformes a été pratiqué dans 20 cas. Les lésions mises en évidence étaient toujours identiques à elles-mêmes. Les deux ovaires sont hypertrophiés, micropolykystiques, leur surface apparaît blanc nacrée, porcelainée, absolument lisse, sans aucun sillon, sans aucun plissement évocateur de rupture ou d'ovulation, sans cicatrice de corps jaune. A la coupe cette couche périphérique est ferme, c'est un épaississement de l'albuginée, formée de lamelles conjonctives d'aspect hyalin, dépourvue de formations organisées, véritable coque de sclérose englobant complètement l'ovaire et recouvrant un parenchyme peu vascularisé où l'on retrouve des follicules primordiaux et de nombreuses formations kystiques à allure de follicules aux divers stades de leur croissance ou involutifs. Ceux-ci sont refoulés vers la profondeur, tassés contre la coque, leur thèque interne hypertrophiée. Mais on ne rencontre pas de formation à type de corps jaune. Tout au plus peut-on noter au niveau de certains follicules un certain degré de lutéinisation, sans que l'on puisse parler de corps jaune fonctionnel. En tout cas, quelles que soient leurs modalités évolutives, ces follicules

n'évoluent jamais vers la surface ovarienne, dont ils restent constamment séparés par une bande de tissu scléreux périphérique. L'ovulation est donc impossible, et la conséquence clinique de cette affection est évidemment la stérilité.

Une exploration hormonale dynamique a été pratiquée dans tous les cas (tableau I et II). Elle a comporté :

I/ Une étude des stéroïdes urinaires de base (I7 cétostéroïdes fractionnés selon la méthode de DROSDOWSKY et JAYLE. I7-hydroxy-corticostéroïdes-oestrogènes fractionnés par chromatographie en oestrone + oestradiol et oestriol. Prégnandiol-Préganotriol) ; une étude des mêmes stéroïdes a été pratiquée après perfusion de 25 U.I. d'A.C.T.H. par voie veineuse. La même étude a été faite après suppression corticosurrénalienne selon la méthode de JAYLE et Coll., qui consiste à étudier les urines prélevées au 5ème jour de l'administration quotidienne de 2,5 mg. de DEXAMETHASONE pendant 5 jours, enfin après stimulation ovarienne par I5.000 U.I. de gonadotrophines chorioniques sans suppression corticosurrénalienne par la Dexaméthasone aux doses précitées pendant I0 jours.

2/ Une étude du taux de production de la testostérone et du sulfate de déhydroépiandrostérone a été pratiquée dans 4 cas par P. MAUVAIS-JARVIS (53) à l'état de base et après suppression ovarienne réalisée en administrant I0 mg. de lynoestrenol et 0,3 mg. de mestranol pendant I0 jours.

3/ L'activité LH plasmatique a été étudiée par J. LOUCHART (47) au cours de ce même test de suppression ovarienne.

Les résultats de ces différentes explorations peuvent être schématisés de la façon suivante :

Les I7-cétostéroïdes urinaires totaux de 36 malades explorés étaient normaux à l'état de base.

- L'excrétion de la déhydroépiandrostérone et des I7-cétostéroïdes oxygénés en II était normale à l'état de base comme après

ACTH. Ceci est une preuve indirecte de l'intégrité de la fonction androgène corticosurrénalienne de nos malades ; notion qui s'est vue confirmée par l'étude des taux de production de sulfate de déhydroépiandrostérone dans la série étudiée.

- Par contre, il a été observé constamment chez des femmes hirsutes atteintes de maladie de STEIN-LEVENTHAL, des valeurs basales élevées d'androstérone et d'étiocholanolone, métabolites de la testostérone via l'androstènedione.

- Plus caractéristique encore est la persistance de valeurs résiduelles anormalement élevées de ces métabolites après suppression corticosurrénalienne par la dexaméthasone, et surtout leur majoration après stimulation ovarienne par les gonadotrophine chorioniques injectées au cours du test de suppression surrénalienne.

- Ce profil biochimique est tout à fait comparable à celui que l'on observe chez l'homme exploré dans les mêmes conditions expérimentales.

- Plus récemment (52), il a été montré que le taux de production de la testostérone qui était anormalement élevé chez les quatre malades étudiées, s'effondrait au cours du test de suppression ovarienne précité, tandis que le taux de production du sulfate de déhydroépiandrostérone n'était pas modifié. Ceci prouvait le caractère spécifiquement ovarien du test de suppression utilisé. D'autre part, cette même épreuve aboutit chez l'homme normal à la suppression de l'activité leydigienne testiculaire, authentifiée par l'effondrement des taux de production de la testosterone et de l'activité LH plasmatique (47).

Les résultats de cette épreuve permettent donc de penser que l'hyperandrogénie ovarienne du syndrome de STEIN-LEVENTHAL est solidaire des gonadotrophines hypophysaires, puisqu'en inhibant celles-ci, on freine en même temps la production de testostérone.

2/ LA DYSTROPHIE OVARIENNE POLYKYSTIQUE

Cette affection est discutée en tant qu'individualité anatomique si l'on se restreint à considérer comme anormal un ovaire dont la taille dépasse 5 cm en longueur, 3 cm en largeur et 1,5 cm en épaisseur. L'hyperplasie, voire la lutéinisation des cellules de la thèque interne et de la thèque externe, serait pour certains un stigmate plus caractéristique. En fait, dans un travail récent portant sur 69 biopsies d'ovaires normaux et polykystiques, TAW et JONES (83), ont trouvé une hyperplasie thécale 38 fois sur 62 ovaires polykystiques et 4 fois sur 7 ovaires normaux étudiés.

Anatomiquement : Les lésions observées sont polymorphes mais répondent en gros à la description suivante : on observe en alternance à la surface de l'ovaire des plages d'apparence normale, d'autres où la coque ovarienne est très épaisse, d'autres enfin où les follicules kystiques affluent ou font saillie à la surface. Et l'on peut rencontrer :

- Tantôt des ovaires possédant de multiples follicules microkystiques,

- tantôt des ovaires contenant seulement un ou deux follicules plus volumineux, à contenu parfois hémorragique.

- tantôt simplement des ovaires oedémato-kystiques.

Histologiquement : il en est de même. Il n'existe jamais sur les pièces examinées d'éléments inflammatoires. Lorsque existe un élément inflammatoire, il s'agit en général de phénomènes de péritonite plastique fibreuse de péri-oophorite d'étiologie le plus souvent infectieuse. (56)

Certains follicules arrivent à maturité et se rompent, comme en témoignent la fécondation ou la présence de corps jaune parfaitement normaux ; d'autres au contraire demeurent au stade folliculinique.

Sur le plan clinique, la spanioménorrhée anovulaire et indolente caractéristique de la maladie de STEIN-LEVENTHAL manque. Au contraire, la dystrophie polykystique est une maladie généralement douloureuse, et les anomalies menstruelles qui l'accompagnent sont plus diverses et variables. Dans notre série de 66 cas, (tableau III), nous avons retrouvé un syndrome douloureux dans 90 % des cas, parfois permanent, le plus souvent précédant ou accompagnant les règles. Cette douleur était pelvienne, uni ou bilatérale. Elle était parfois si importante qu'elle entravait l'activité sociale. Il est fréquent de constater des phénomènes colitiques associés surtout des phénomènes urinaires, faits de cystopathie avec pollakiurie et uréthrocystalgies, à urines claires, que l'uréthroscopie pourrait rattacher à des altérations de l'épithélium trigonal, cervical ou uréthral.

Les troubles des règles sont constants. Nous les avons observés dans 95 % des cas de notre série. Ils consistent parfois en une spanioménorrhée ovulatoire : l'ovulation étant tardive, le décalage thermique peu marqué ou raccourci. Ailleurs, on note des cycles anovulatoires marqués par des périodes de ménométrorragies, que la biopsie d'endomètre rattache à une hyperplasie simple ou glandulokystique. L'obésité est plus fréquemment observée que la maigreur. Dans notre série la première fut notée dans 13 % des cas, la seconde dans seulement 5 %. L'hypertrichose, parfois même un véritable virilisme pilaire, sont fréquemment observés (23 % des cas dans notre série). Enfin, il faut insister sur la fréquence des manifestations névrotiques mineures, à type de dépression, d'anxiété et d'instabilité. Ces symptômes furent notés dans 35 % des cas de notre série.

A l'examen physique, les ovaires apparaissent très augmentés de volume, et leur palpation est atrocement douloureuse. Fait caractéristique : leur surface est souvent irrégulière, et l'hypertrophie est très variable, d'une part d'un côté à l'autre, et plus encore d'un examen à l'autre. Les gonades, presque normales après les règles, augment progressivement de volume pendant

le cycle, et leur taille atteint son maximum avant les règles. A ce stade on peut, en coelioscopie, voir poindre sous la capsule un ou plusieurs kystes foncés.

Les composantes hormonales de l'ovaire sclérokystique sont variables. Dans notre série une insuffisance lutéale fut observée dans 59 % des cas. Toutefois, elle était , rarement absolue, le plus souvent marquée par des éliminations urinaires insuffisantes d'oestrogènes et de prégnandiol après le décalage thermique et par leur absence d'élévation après injection de gonadotrophines chorioniques selon le protocole décrit par JAYLE et coll. (38-39)

A cette insuffisance lutéale, décelable au cours de l'épreuve gonadotrophines chorioniques + dexaméthasone, s'associent souvent des valeurs résiduelles élevées d'androstérone, d'étiocholanolone, voire de prégnanetriol urinaires, puisque nous avons retrouvé ce symptôme biochimique dans prés de 50 % de nos observations. Les anomalies stéroïdiennes propres à la dystrophie polykystique ovarienne, sont donc assez comparables à celles que l'on observe au cours du syndrome de STEIN, mais elles n'ont ni leur constance, ni leur importance. En outre, alors que dans le syndrome de STEIN-LEVENTHAL, le virilisme pilaire accompagne presque toujours l'hyperandrogénie biologique, il n'en va pas de même au cours de la dystrophie polykystique, puisque seulement 45% des malades présentant des valeurs urinaires élevées d'androstérone et d'étiocholanolone au cours du test gonadotrophines chorionoques + dexaméthasone, étaient porteuses d'un virilisme, le plus souvent d'ailleurs, très discret.

Il semble donc que, sinon la nature, du moins la quantité des androgènes éventuellement sécrétés par l'ovaire dystrophique soit différente de celle qui fait de l'ovaire micropolykystique une affection souvent virilisante.

Les circonstances d'apparition de la dystrophie polykystique ovarienne.

Cette affection s'oppose à la maladie de STEIN-LEVENTHAL par son caractère généralement acquis. Parmi les facteurs étiologiques que nous avons pu découvrir, nous avons retenu :

- Les facteurs infectieux. Ils sont les plus connus. On sait avec quelle fréquence on retrouve dans le passé des femmes présentant une dystrophie polykystique ovarienne, associée à un syndrome douloureux pelvien chronique, une annexite ancienne d'origine généralement abortive. Nous avons retrouvé ce passé dans 16 % des cas de notre série.

- Les facteurs vasculaires. On trouve fréquemment chez les femmes porteuses d'ovaires polykystiques des troubles de la statique utérine, en particulier un gros utérus mou, en rétroversion ou en rétroflexion fixée ou au contraire anormalement mobile. Les ovaires sont alors prolabés dans le Douglas. On note encore de volumineux paquets veineux utéro-ovariens, véritables varicocèles pelviens. De telles anomalies ne sont pas forcément l'apanage des multipares. On les rencontre aussi souvent chez les primipares. Au total, nous avons relevé 37 % de troubles de la statique utérine dans notre série de 66 dystrophies polykystiques ovariennes.

- Un facteur psychique a été fréquemment invoqué dans l'étiologie et la pathogénie des dystrophies ovariennes, en particulier sous forme de traumatisme psychique ayant été à l'origine de perturbations de la fonction ovulatoire (60). La composante psychosomatique est indéniable au cours de cette affection, et nous l'avons souvent retrouvée. Néanmoins, nous n'avons relevé que 3 % de dystrophies ovariennes réellement rattachables à un traumatisme psychique. Par contre, le retentissement psychogène de cette affection douloureuse est tel qu'il est indéniable qu'il la perpétue dans le temps, créant un véritable cercle vicieux.

Il faut faire une place particulière aux dystrophies polykystiques associées à un hypercorticisme surrénalien.

On sait que beaucoup d'auteurs (1-25-27-67) ont mis sur le compte d'un hypercorticisme surrénalien les manifestations hyperandrogéniques du syndrome de STEIN-LEVENTHAL. De même, on a décrit des ovaires micropolykystiques au cours des hyperplasies surrénales congénitales virilisantes.

Pour notre part, nous ne pensons pas que la maladie de STEIN, telle que nous l'avons décrite, comporte une participation corticosurrénalienne. Par contre, avec une certaine fréquence (15), nous avons noté au cours d'hypercorticismes avec 17-cétostéroïdes très élevés et excrétion urinaire exagérée de déhydroisoandrostérone, des anomalies menstruelles plus atténuées toutefois que dans le syndrome de STEIN. Les contrôles coelioscopiques et anatomiques que nous avons pu faire dans de tels cas, ont prouvé l'existence de dystrophies polykystiques très différentes de l'ovaire micropolykystique caractéristique du syndrome de STEIN LEVENTHAL. Il semble donc, qu'une erreur de définition soit à l'origine de certaines confusions à l'intérieur même du cadre de l'ovaire polykystique.

Enfin, et cette éventualité n'est pas rare, la dystrophie polykystique ovarienne peut apparaître toute primitive, son début se manifestant à la puberté et l'affection revêtant alors une allure congénitale. Nous avons relevé dans notre série beaucoup de patientes dont le syndrome douloureux pelvien et les anomalies menstruelles avaient débuté avec les premières règles, sans qu'aucune cause déclenchante pût être retrouvée. De telles malades ont souvent subi une intervention chirurgicale, suivie d'ovariectomie unilatérale ou au moins de résection cunéiforme des ovaires, tous traitements s'étant généralement soldés par des échecs. IL n'est pas rare que ces malades aient été plusieurs fois enceintes, leurs grossesses ayant souvent amélioré transitoirement leurs symptômes. Ces malades étaient promises à une castration bila-

térale avant que n'apparaissent les thérapeutiques médicales d'inhibition ovarienne, qui ont modifié fondamentalement le pronostic fonctionnel de la dystrophie polykystique ovarienne.

La physiopathologie de la dystrophie polykystique ovarienne.

Elle n'est pas mieux connue que celle du syndrome de STEIN. Il semble néanmoins qu'elle fasse aussi appel à un dérèglement de l'activité cyclique ovarienne par le truchement des gonadotrophines. Parfois, le point de départ de ce déséquilibre paraît hypothalamohypophysaire. C'est le cas des dystrophies psychogènes ou de celles qui apparaissent secondaires à une hyperandrogénie corticosurrénalienne. En effet, expérimentalement, il est acquis que les androgènes virilisants, en particulier la testostérone, inhibent l'activité gonadotrope, et tout spécialement l'activité LH cyclique (9-31). A l'opposé, les corticostéroïdes, en freinant cette sécrétion corticosurrénalienne anormale améliorent la fonction gonadotrope (42).

Mais un certain nombre de dystrophies ovariennes semblent avoir un point de départ local.

C'est le cas des observations paraissant secondaires à un épisode infectieux de la sphère génitale ou à un trouble de la statique utérine. Néanmoins, si le primum movens de l'affection est alors ovarien, son entretien fait probablement appel aussi à un dérèglement de l'activité gonadotrope. Nous n'en voulons pour preuve que le fait de voir les lésions anatomiques et les symptômes fonctionnels disparaître à la suite d'une inhibition de l'activité gonadotrope hypophysaire (52-54).

CHAPITRE III

LE TRAITEMENT

Rapprochant les données expérimentales recueillies dans la littérature, et nos propres observations cliniques, nous avons dans les précédents chapitres conclu que l'ovaire polykystique est en rapport avec un dysfonctionnement de la commande, de la sécrétion ou de la libération des gonadotrophines hypophysaires. Il apparaît notamment que le développement d'un ovaire polykystique implique à titre primitif ou secondaire un défaut de l'activité LH nécessaire pour produire l'ovulation, joint à la persistance d'une activité gonadotrope basale et non fluctuante. L'ovaire polykystique peut alors devenir un organe producteur d'androgènes, comme dans le syndrome de STEIN-LEVENTHAL, ou constituer seulement le substratum anatomique d'une affection plus polymorphe et moins bien définie cliniquement : la dystrophie ovarienne polykystique.

Ces notions sont importantes à considérer sur le plan thérapeutique. Elles amènent à envisager séparément les deux aspects essentiels de l'ovaire polykystique : d'une part, l'anovulation totale ou relative, d'autre part, la persistance d'une activité ovarienne, anarchique parce qu'anovulaire, et source de désordres pathologiques divers.

On comprend ainsi que le traitement de l'ovaire polykystique puisse faire appel à des méthodes opposées dans leur principe, mais possédant chacune une efficacité particulière, et dont surtout les indications varient selon le symptôme que l'on désire traiter, et selon le type d'ovaire polykystique auquel

on a affaire. Aussi serons-nous amenés en premier lieu, à exposer les principes des méthodes thérapeutiques applicables à l'ensemble des ovaires polykystiques, puis à reconsidérer des méthodes en fonction des différents aspects du syndrome.

I - LES METHODES THERAPEUTIQUES

1) La résection cunéiforme des ovaires

Plusieurs procédés ont été proposés dépendant des conceptions pathogéniques qu'avaient leurs auteurs sur le mécanisme de l'absence d'ovulation et de formation du corps jaune (57-62-81-84). Certains font jouer un rôle prépondérant à l'épaisseur de la corticale fibreuse qui s'oppose au développement et à la rupture des follicules ovariens. Aussi a-t-on pu proposer l'extroversion de l'ovaire consistant en une incision sagitale de la gonade dont on enlève une très mince tranche jusqu'au hile ; des points de catgut prenant le bord des tranches ovariennes maintiennent l'ovaire retourné ; la surface crantée directement ouverte dans la cavité péritonéale permet la libération des follicules. On recommande par la suite de suspendre les ovaires à la face postérieure du ligament large de façon à orienter la surface cruantée vers le cul de sac de Douglas. REYCRAFT en 1938, de son côté imagina et conseilla la décortication partielle ou totale (véritable pelage de l'ovaire que l'on débarrasse ainsi de sa coque épaisse et fibreuse). MIROUZE,(1959) reprit et étendit cette décortication de l'ovaire. En réalité, nous avons vu, que le rôle principal devait être donné au stroma ovarien et la majorité des auteurs sont revenus à la technique princeps de STEIN et LEVENTHAL (82) de résection ovarienne. Ces auteurs voulant faire une biopsie de gros ovaires lisses pour en préciser l'étiologie firent une résection cunéiforme des deux ovaires et eurent la surprise de voir réapparaître des règles et survenir des grossesses chez des femmes jusqu'à présent stériles. Cette intervention avait cependant été déjà pratiquée avec des indications diverses (surtout des troubles des règles par de nombreux auteurs(57)

Pour GREENBLATT, la résection ovarienne permettait la réapparition de cycles ovulaires en augmentant la concentration des gonadotrophines par unité de tissu ovarien, tissu dont le volume est considérablement réduit par l'intervention. En effet, la résection cunéiforme comporte l'ablation en quartier d'orange de la moitié ou les 2/3 de l'ovaire s'étendant jusqu'au niveau du hile suivi de suture hémostatique par un sujet de fin catgut peu serré complété au besoin par un ou deux plans en U transfixiants, à titre hémostatique. La résection doit s'étendre jusqu'au hile et certains auteurs considèrent ce temps comme le plus important car il enlève les cellules de Berger ; la cautérisation de la région hilaire, en revanche, proposée par d'autres, est formellement contre-indiquée car inutile et probablement dangereuse, risquant d'entraîner des troubles circulatoires ovariens qui ont, nous l'avons vu, un rôle étiologique possible. Certains auteurs (57), complètent éventuellement cette résection ovarienne par une résection large du nerf présacré en cas d'hypotrophie utérine associée.

2) Les gonadotrophines exogènes

Pendant longtemps les cliniciens n'ont disposé que de gonadotrophines d'activité insuffisante ou trop dissociée.

Les gonadotrophines extraites du sérum de jument gravide (P.M.S.) ont incontestablement une activité FSH, et même LH, puisqu'elles sont capables de provoquer la croissance folliculaire, l'ovulation et la formation du corps jaune chez l'animal normal ou hypophysectomisé, qu'il s'agisse de la souris, de la brebis, de la vache ou de la lapine. Mais chez la femme, cette gonadotrophine a essentiellement une activité FSH; elle ne provoque ni ovulation, ni corps jaune. D'autre part, cette gonadotrophine d'origine animale, voit rapidement son activité décroître, car elle provoque chez la femme la formation d'anticorps inastivants.

La gonadotrophine chorionique (H. C. G.), extraite de l'urine de femme enceinte, a une activité essentiellement LH. Utilisée seule chez des femmes en anovulation et porteuses d'ovaires polykystiques, elle ne provoque qu'exceptionnellement la formation d'un corps jaune. Au cours du syndrome de STEIN - LEVENTHAL, nous avons vu qu'elle augmente la production d'androgènes par l'ovaire, qu'elle entraîne aussi une importante excrétion d'oestrogènes, mais non accompagnée de prégnandiolurie. Il semble donc que son action se limite à la stimulation du stroma cortical ovarien, ou des follicules et kystes folliculaires déjà existants (71).

Dans les dystrophies ovariennes polykystiques, la HCG ne nous a permis d'obtenir qu'exceptionnellement une ovulation et la formation d'un corps jaune sécrétant.

En pratique, pour être efficace, le traitement de l'anovulation doit faire appel à une association de FSH et de LH sous forme de HCG. Ces constatations paraissent en contradiction avec les théories basées sur les données expérimentales (31) selon lesquelles, l'absence d'ovulation dans l'ovaire polykystique dépend essentiellement du défaut de décharge cyclique de LH. Il est probable que, pour provoquer la rupture du follicule, FSH et LH doivent être sécrétées dans une certaine proportion ce qui n'est vraisemblablement pas le cas dans la dystrophie ovarienne polykystique anovulaire.

Quoiqu'il en soit, si l'on administre successivement une gonadotrophine à activité FSH prédominante, puis de la gonadotrophine chorionique à effet LH, on fait souvent ovuler les ovaires polykystiques. Cela revient, en fait, à réaliser un " cycle gonadotrophique artificiel ", qui ne tient absolument pas compte des gonadotrophines endogènes éventuellement sécrétées.

On est obligé, d'ailleurs, pour provoquer une ovulation dans un ovaire polykystique, aussi bien que dans la plupart des anovulations d'origine hypothalamohypophysaire, de re-

courir à des doses très importantes de gonadotrophines exogènes, qui n'ont rien de commun avec les sécrétions physiologiques. GEMZELL et coll. (27) ont utilisé des gonadotrophines extraites d'hypophyse humaine (H. P. G.) dont l'activité paraît essentiellement FSH. En l'associant avec HCG, ils ont obtenu des ovulations dans de nombreux cas de carence en gonadotrophines endogènes, mais ils ne signalent pas, dans leur série, d'ovaires polykystiques. Par contre CROOKE et Coll. (13) ont traité par la même association 5 femmes présentant ce syndrome de Stein-Leventhal : ils ont obtenu dans tous les cas une ovulation, et notent parfois une augmentation considérable de l'excrétion urinaire de l'oestriol et du prégnandiol. Chez toutes les malades traitées, les ovaires ont considérablement augmenté de volume.

Les gonadotrophines extraites d'urines de femmes ménopausées (H. M. G.) semblent avoir aussi une activité FSH prédominante. Mais, selon le procédé d'extraction, leur teneur en FSH et LH varie beaucoup (18-74-85), et certaines préparations ont un rapport $\frac{LH}{FSH}$ très élevé, ce qui n'est pas souhaitable en principe, si l'on veut respecter la séquence physiologique.

Il semble en tout cas que, pour faire ovuler un ovaire micropolykystique de type Stein-Leventhal, on doive utiliser des doses de HMG équivalentes à un total de 10 000 UI,FSH, NIH, SI, suivies d'environ 15 000 UI de HCG.

Dans ces conditions, VANDE WIELE et coll. (85), ont observé constamment une ovulation et parfois obtenu une grossesse chez 6 femmes porteuses d'ovaires polykystiques. Dans 1 cas (22), ces mêmes auteurs ont observé un syndrome de Meigs aigu, tel qu'il en avait été décrit antérieurement après administration successive de PMS et de HCG. De même, NETTER et CABAU (8), chez une femme aménorrhéique, porteuse d'ovaires sclérokystiques, ont observé une sur-stimulation ovarienne après administration de 6 600 UI de FSH et HMG (HUMEGON R) + 15 000 UI de HCG. Dans ce cas l'élimination urinaire des oestrogènes a dépassé 400 µg/ 24 h, et celle

du prégnandiol a atteint 28 mg / 24 h. L'ovaire droit avait la taille d'un melon.

Pour notre part, dans deux cas de syndrome de Stein-Leventhal (dont l'un était un échec de la résection cunéiforme des ovaires), nous avons observé aussi par un traitement analogue , une surstimulation ovarienne avec une élimination urinaire d'oestrogènes supérieure à 1 000 µg / 24 h. et une prégnanétriolurie très élevée (tableau IV). Ces malades n'ont cependant pas présenté de syndrome abdominal aigu.

En conclusion, les HMG représentent une thérapeutique efficace de l'anovulation chez les femmes porteuses d'ovaires polykystiques. Mais, aux doses requises pour obtenir l'ovulation, on doit craindre une stimulation excessive, non seulement sur le plan hormonal, mais aussi sur le plan anatomique, avec le risque d'une rupture kystique. Sans doute pourrait-on penser qu'on éviterait de tels accidents en réduisant les doses de HMG. Mais, dans notre expérience, les posologies de HMG inférieures à un total de 5 000 UI de FSH n'ont pas donné de résultats. La loi du " tout ou rien " semble s'appliquer à la réponse de l'ovaire anovulaire, et en particulier de l'ovaire polykystique, aux gonadotrophines humaines.

3) Le citrate de cloniphène

Ce composé chimique, de structure non stéroïde, a fait l'objet de très nombreux travaux expérimentaux. Il est assez voisin d'un corps à forte activité oestrogénique : le chlorotrianisène et d'un inhibiteur de la synthèse du cholestérol : le triparanol. Chez l'animal, il se comporte essentiellement comme un antioestrogène, tout en possédant, à dose faible, une action oestrogénique. Il semble exister dans l'organisme une compétition entre ces deux actions dont l'une peut l'emporter sur l'autre, en fonction des doses administrées.

Chez la femme, ce produit se comporte avant tout comme un agent favorisant la libération des gonadotrophines par l'hypophyse. Administré à des femmes présentant une aménorrhée par défaut de gonadotrophines, il se montre capable de provoquer l'ovulation. De nombreux travaux récents tendent à prouver que celle-ci est précédée d'une décharge de gonadotrophines, en particulier de LH (32-66-72-75).

Différentes hypothèses ont été émises sur le mode d'action du citrate de cloniphène. Nous retiendrons surtout les expériences de ROY, MAHESH et GREENBLATT (76-77). On sait que, chez la ratte, il est possible de créer un oestrus permanent et la formation d'ovaires polykystiques, en inhibant le centre hypothalamique dont dépend la décharge cyclique de LH. On sait d'autre part, que, chez les animaux, dont l'hypophyse assure en permanence une sécrétion totale et continue de FSH et de LH, l'ovaire sécrète des oestrogènes, dont l'action "feed-back" négative perpétue l'inhibition du centre commandant la décharge cyclique de LH. Or, si l'on transplante un ovaire dans la rate, tandis que l'on supprime l'autre, on voit apparaître un corps jaune dans l'ovaire greffé. On explique ce phénomène par le fait que l'ovaire transplanté ne met pas d'oestrogènes en circulation, et qu'une décharge de LH devient possible parce que le centre hypothalamique qui la contrôle n'est pas inhibé.

Le cloniphène produirait les mêmes effets que la greffe ovarienne dans la rate. Bien plus, si l'on administre simultanément du cloniphène et des oestrogènes à des doses capables de supprimer l'ovulation, celle-ci se produit cependant. Enfin , ROY et coll. (76) ont montré que le cloniphène, par rapport à des témoins, diminue l'incorporation de l'oestradiol marqué au niveau de l'hypophyse. Aussi, pour ces auteurs, l'action du citrate de cloniphène dans l'espèce humaine serait avant tout imputable à son activité antioestrogène. Au moins, cette opinion serait-elle en accord avec les faits observés dans les ovaires polykystiques, ce, en particulier, dans le syndrome de Stein-

Leventhal. Il est en effet acquis, et nous avons à plusieurs reprises souligné cette notion (52), que les ovaires des patientes atteintes de cette affection gardent une activité oestrogénique très appréciable. Il paraît donc très admissible que le clomiphène, grâce à son pouvoir antioestrogène, lève l'action inhibitrice des oestrogènes circulant sur l'axe hypothalamohypophysaire et provoque ainsi la mise en circulation de gonadotrophines (notamment LH) nécessaires à l'ovulation.

Quoiqu'il en soit, la réponse de l'ovaire polykystique humain au citrate de clomiphène est tout à fait comparable à celle que l'on observe après l'administation successive de HMG et de HCG, GREENBLATT et coll. (32), NAVILLE et coll. (58), CHARLES et coll. (11), ont rapporté de nombreux cas de syndrome de Stein-Leventhal traités par cette drogue.Dans la plupart des cas une ovulation est survenue, et plusieurs cas de grossesses ont été observés. Mais il importe de souligner que les surstimulations ovariennes sont fréquentes avec le clomiphène, et particulièrement dans les cas d'ovaires polykystiques où des accidents de ruptures de kystes ont été souvent signalés. C'est ce qui limite actuellement l'utilisation de ce médicament.

4) La corticothérapie

Plusieurs auteurs (29-41-42) ont observé une amélioration de la fonction ovarienne après administration de corticostéroïde faisant régresser la sclérose corticale ovarienne. D'autres auteurs (25-42-84), qui admettent l'existence d'une hyperandrogénie corticosurrénalienne à l'origine du syndrome de Stein-Leventhal, pensent que l'amélioration de la fonction ovarienne est due au freinage de l'hormone corticotrope hypophysaire par le corticostéroïde.

Il semble qu'une certaine confusion nosologique soit à l'origine de ces interprétations. Pour notre part, nous avons

pu voir la corticothérapie améliorer progressivement les fonctions ovariennes chez des malades présentant une dystrophie ovarienne polykystique associée ou secondaire à un hypercorticisme surrénalien, et cela en même temps que se normalisaient les sécrétions corticosurrénaliennes. Mais nous n'avons jamais observé d'ovulation après administration de corticostéroïdes chez des malades atteintes d'un syndrome de Stein-Leventhal, tel que nous l'avons défini. Il faut encore rappeler, à ce propos, que la cortisone se montre capable, expérimentalement, d'influencer directement la sécrétion des gonadotrophines, indépendamment de son action sur l'axe hypophysosurrénalien. (81)

5) L'inhibition ovarienne par les oestro-progestatifs

Il peut paraître paradoxal de citer des drogues anti-ovulatoires dans le traitement d'un syndrome dont le symptôme majeur est l'anovulation.

Il est de fait que le but commercial des firmes qui ont introduit sur le marché pharmaceutique les stéroïdes anticonceptionnels était essentiellement l'inhibition de l'ovulation. Mais il est vite apparu que ces drogues, en raison de leur composant oestrogénique souvent très important, sont capables, à des doses suffisantes, d'inhiber toute l'activité gonadotrope (16-51-55). Sous leur influence, l'ovaire se trouve ainsi privé de la totalité de ses commandes hypothalamohypophysaires, il devient tout à fait quiescent, dépourvu de toute activité endocrinienne.

Dans l'utilisation thérapeutique des stéroïdes anti ovulatoires, il est important de préciser la but recherché. Le simple blocage de l'ovulation ne nécessite souvent que des doses assez faibles d'oestrogènes, de progestatifs de synthèse, ou des deux types de drogues associés. Il faut en distinguer ce que nous appelons "l'inhibition ovarienne thérapeutique" (54-55). Quel que soit le produit utilisé, celle-ci requiert l'administration de grosses doses d'oestrogènes de synthèse, qui seuls s'avèrent être de puissants agents antigonadotropes (16).

C'est sous cet aspect que l'on peut peut tirer profit des oestro-progestatifs antiovulatoires, dans le traitement des dystrophies ovariennes polykystiques. A défaut de provoquer une ovulation dans l'immédiat, ils ont au moins l'avantage de supprimer les désordres en rapport avec l'activité anarchique de l'ovaire qui est le propre de cette affection. Si l'ovaire produit des androgènes, on a vu que les stéroïdes antiovulatoires utilisés (à dose suffisante), suppriment cette sécrétion, solidaire, comme chez l'homme des gonadotrophines et plus spécialement de LH.

Si, par suite d'une production ovarienne constante ou fluctuante d'oestrogènes, non contrebalancée par la production cyclique de progestérone, l'endomètre devient le siège d'une hyperplasie, source de ménométrorragies, les oestro-progestatifs peuvent y mettre fin, en inhibant toute sécrétion endogène d'oestrogènes, tout en assurant l'hémostase de l'endomètre. Ailleurs, l'inhibition ovarienne peut encore faire rétrocéder la congestion pelvienne qui accompagne le déséquilibre hormonal de la dystrophie ovarienne polykystique, et le syndrome douloureux qui en résulte.

Enfin, l'inhibition prolongée, pendant plusieurs mois, de l'activité gonadotrope hypothalamohypophysaire, est souvent suivie, à l'interruption du traitement, de la restauration d'une meilleure harmonie dans la commande, la sécrétion et la libération des gonadotrophines hypophysaires. Les cliniciens parlent à ce propos de "rebond", soulignant ainsi l'augmentation manifeste de la fertilité chez les femmes qui ont été soumises pendant un certain temps à ces traitements par les stéroïdes antiovulatoires. En outre, dans le cas de dystrophie ovarienne polykystique, il est fréquent d'observer après l'arrêt du traitement, une régularisation du cycle et une disparition prolongée des symptômes douloureux.

II - LES INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Malgré les analogies biologiques qui rapprochent les deux types d'ovaires polykystiques, les indications thérapeutiques diffèrent pour chacun d'eux.

1) Le syndrome de STEIN-LEVENTHAL

On a vu que cette affection comporte essentiellement deux symptômes : l'un constant, l'anovulation, l'autre plus accessoire et d'importance variable, le virilisme pilaire. Il importe de souligner, d'autre part, que c'est une maladie évolutive, qui s'aggrave progressivement et qu'il importe donc de traiter. Il semble, enfin, qu'en l'absence de traitement, l'insuffisance lutéale puisse provoquer, à plus ou moins longue échéance, l'apparition d'un cancer endo-utérin (41).

a) La résection cunéiforme des deux ovaires, dont STEIN et LEVENTHAL ont, les premiers, vanté les succès, demeure certainement la méthode thérapeutique de choix. Elle connaît cependant des échecs, en particulier des syndromes de Stein assez impurs, où une insuffisance oestrogénique profonde se manifeste au cours de l'épreuve dexaméthasone + HCG. C'est dans de telles formes que NETTER et DE GROUCHY (61) ont décrit des anomalies chromosomiques, et nous pensons que ces cas doivent être plutôt rangés dans le cadre des dysgénésies ovariennes. Mais, même dans les formes les plus caractéristiques du syndrome de Stein, la résection cunéiforme des ovaires ne donne souvent que des résultats temporaires. Pendant un ou deux ans apparaissent des cycles réguliers, avec ovulation, puis progressivement on assiste à une rechute de la spanioménorrhée anovulaire. Enfin, sauf de très rares exceptions (57), la résection cunéiforme ne modifie ni le virilisme pilaire, ni les anomalies endocriniennes qui l'engendrent : ces dernières persistent à peu près inchangées, après l'intervention chirurgicale (52-57-62).

Pour toutes ces raisons, nous estimons que la résection cunéiforme ne doit être faite que sur indication très précise : la restauration de la fertilité. Elle ne doit donc être proposée, à notre avis, qu'à des femmes mariées, dont la fertilité du conjoint a été contrôlée, et qui expriment le désir d'être mère. Elle ne nous paraît pas indiquée chez les jeunes filles avant tout projet de mariage. Nous expliquons aux familles les raisons de notre abstinence, afin que les malades acceptent de se soumettre à une surveillance régulière et ne soient pas perdues de vue. Actuellement, d'ailleurs, nous associons à la résection cunéiforme une inhibition ovarienne par les stéroïdes antiovulatoires avant et après l'intervention. Dans ces conditions, Il nous a semblé qu'à l'effet attendu de la chirurgie s'ajoute l'effet du rebond habituellement observé après l'arrêt d'un traitement prolongé par les gestagènes. Nous instituons le traitement médical pendant 6 mois, dont un mois post-opératoire. Dans trois cas, nous avons ainsi observé une grossesse dès la première ovulation qui suivit l'arrêt du blocage ovarien.

Quelle est donc la place des thérapeutiques médicales ?

b) Les gonatrophines humaines - (HCG + HMG) peuvent être d'abord utilisées. Mais on ne saurait en conseiller l'emploi que dans des conditions rigoureuses d'observation, à cause du danger de surstimulation ovarienne et du risque de rupture kystique aux doses nécessaires pour que le traitement soit efficace. Cette réserve s'applique encore plus au citrate de clomiphène. Aussi pensons-nous devoir réserver ces thérapeutiques de stimulation, directe ou indirecte, aux échecs de la resection cunéiforme ou aux rechutes post-thérapeutiques, dans la mesure, bien entendu, où une grossesse est espérée. Il nous paraît au contraire inutilement onéreux et dangereux de proposer ce traitement dans le seul but d'obtenir une ovulation, sachant que celle-ci ne sera pas suivie de cycles ovulatoires spontanés.

c) Les oestro-progestatifs à action antiovulatoire nous paraissent devoir occuper une place importante dans le traitement du syndrome de Stein-Leventhal. On a vu que certains d'entre-eux en inhibant complètement l'ovaire, tarissent la source des androgènes virilisants qu'il secrète. D'autre part, privé de sa commande hypothalamoyypophysaire, l'ovaire micropolykystique voit ses lésions perdre leur caractère évolutif. Cette notion est importante, car on sait que les anomalies cliniques du syndrome de Stein sont progressives. Il est bien connu que la spanioménorrhée s'aggrave d'année en année, aboutissant bien souvent à une aménorrhée totale. En outre, nous avons remarqué que chez les malades vues très tardivement, les ovaires ne répondent plus que très faiblement à la stimulation par HCG; et c'est surtout dans ces cas que nous avons noté des échecs de la résection cunéiforme.

D'autre part, si, sur le plan biochimique, on peut toujours corriger l'hyperandrogénie ovarienne en utilisant des doses suffisantes d'oestro-progestatifs, leur effet clinique sur le virilisme pilaire n'est guère observé que chez des sujets jeunes dont la poussée des poils n'est pas trop ancienne. Il est rare de voir régresser un hirsutisme installé depuis dix ans ou plus. En outre, pour que la thérapeutique soit efficace, il faut utiliser un produit à forte activité oestrogénique dépourvue, bien entendu, d'activité androgénique, au moins sur le plan clinique, et enfin recourir à des doses suffisantes pour séparer totalement l'ovaire de ses connections hypothalamohypophysaires.. Dans notre expérience (54-55), les meilleurs résultats ont été obtenus en utilisant une association de 10 mg de lynoestrenol et de 300 µg de mestranol par jour.

Ce traitement médical a encore l'avantage d'assurer à l'endomètre un appoint progestatif, ce qui permet, par son emploi discontinu, 20 jours par mois, d'obtenir des hémorragies de privation, qui ont un effet psychologique heureux.

Nous traitons systématiquement par cette méthode les jeunes filles chez lesquelles la clinique, l'exploration hormonale et la coelioscopie ont permis d'affirmer le diagnostic de syndrome de Stein-Leventhal. Le traitement est appliqué en cures intermittentes de 9 mois, séparées par des"fenêtres thérapeutiques" de 3 mois. Il est indispensable de contrôler le poids des malades car les oestro-progestatifs provoquent souvent des ascensions pondérales, avec hyperorexie, particulièrement redoutables dans les cas assez fréquents où les malades ont déjà tendance à l'obésité. Une diététique appropriée doit accompagner l'inhibition ovarienne.

A notre avis, le traitement doit être prolongé tant qu'une grossesse n'est pas souhaitée. Aussi une surveillance régulière est-elle indispensable pour s'assurer que le traitement est correctement suivi, pour surveiller le poids, l'évolution de l'hirsutisme et moduler les doses thérapeutiques en fonction des résultats obtenus. Depuis trois ans, nous traitons de cette manière 10 femmes présentant un syndrome de Stein avec virilisme pilaire, et les résultats obtenus sont très encourageants. Pourtant, dans certains cas, la médication est mal tolérée, des troubles digestifs importants obligent à y renoncer. Nous nous contentons alors de la prescription intermittente de progestatifs, de façon à permettre des modifications cycliques de l'endomètre.

2) La dystrophie ovarienne polykystique

La résection cunéiforme ne nous paraît pas représenter un bon traitement de la dystrophie polykystique de l'ovaire. Certes, dans des cas où il existe une insuffisance lutéale complète et une stérilité, l'intervention peut-elle être suivie de cycles ovulaires et même d'une grossesse. Mais les rechutes sont constantes et le syndrome douloureux pelvien n'est pas amélioré. De même, l'utilisation des gonadotrophines humaines (HMG + HCG), ou du citrate de clomiphène, doit être restreinte aux cas où il

existe une stérilité hormonale, et avec la pensée des risques sérieux qu'elle fait encourir. Plus encore que dans le syndrome de Stein-Leventhal, on doit redouter ici une surstimulation ovarienne, qui peut être à l'origine de ruptures kystiques et de drames abdominaux aigus, ceux-ci pouvant être à leur tour une cause de stérilité définitive, par suite des lésions tubaires qu'ils peuvent entraîner.

A notre avis, c'est surtout la dystrophie ovarienne polykystique qui bénéficie de l'inhibition ovarienne thérapeurique par les stéroïdes antiovulatoires; il n'est pas toujours nécessaire d'utiliser des doses aussi importantes que dans le syndrome de Stein-Leventhal, du moins dans les cas où il n'existe pas d'hyperandrogénie ovarienne.

Les ovaires des malades traitées par cette méthode prennent rapidement un aspect "quiescent". Les kystes diminuent de volume et peuvent même disparaître, de telle sorte que l'ovaire retrouve sa taille normale. On n'observe, pendant toute la durée du traitement, aucune maturation folliculaire, par contre les follicules primordiaux ne sont pas lésés. Nous avons ainsi traité 66 femmes atteintes de dystrophie ovarienne polykystique par une association de 5 mg de lynoestranol et de 150 mg de mestranol (tableau V). Dans 85 % des cas une amélioration fut notée au cours du traitement. Les symptômes pelviens ont tous disparu, aussi bien le syndrome douloureux que les manifestations pathologiques annexes, (coliques et urinaires). Cette amélioration fut parfois notée dès le premier mois du traitement plus souvent dans le cours du deuxième mois ou du troisième mois. En même temps, les ovaires paraissaient normaux à l'examen physique. Nous avons noté, d'autre part, une amélioration de l'état psychique et moral permettant une reprise de l'activité sociale dans des cas où la maladie l'avait entravée. Chez les malades qui présentaient des signes cliniques et hormonaux de virilisation, nous avons observé la régression, aussi bien que dans les cas de syndroem de Stein-Leventhal avec virilisme pilaire. Les

échecs du traitement sont surtout venus d'une intolérance digestive au médicament utilisé. Plus rarement on a pu noter une aggravation des symptômes, sous forme surtout de manifestations neuro-végétatives diverses, évoquant une participation psychonévrotique importante.

Le traitement a été poursuivi, selon les cas de 5 à 9 mois. Après son arrêt, nous avons observé dans 20 % des cas, le rétablissement des cycles ovulaires, sans syndrome douloureux pelvien, pendant un temps variant de 6 mois à 1 an. Dans 44 % des cas, l'amélioration n'a pas excédé 6 mois. Dans 36 % des cas, les symptômes ont reparu au complet au bout de 3 mois. Cette rechute est une indication de la reprise du traitement, qui entraîne aussitôt la même amélioration que précédemment.

L'amélioration de la fonction ovarienne après l'arrêt du traitement s'accompagne souvent d'un rétablissement de la fertilité. Sept malades qui présentaient une stérilité, en rapport avec une insuffisance lutéale authentifiée par l'épreuve de stimulation ovarienne au moyen de la gonadotrophine chorionique, ont développé, quelques mois après un traitement poursuivi pendant 6 à 9 mois, une grossesse d'évolution normale. Ces résultats montrent bien l'intérêt que présente, chez les femmes atteintes de dystrophie ovarienne polykystique, l'essai d'un traitement inhibiteur, avant de proposer une stimulation par les gonadotrophines humaines, dont on a vu les dangers.

Les succès ainsi obtenus semblent dépendre de plusieurs facteurs :

a) Les uns sont sans doute mécaniques :

Il est possible que la mise au repos de l'ovaire réduise les phénomènes congestifs de la sphère génitale qui accompagnent beaucoup de dystrophies ovariennes polykystiques en particulier celles qui comportent de gros troubles de la sta-

tique utérine avec volumineux varicocèles du pédicule veineux, utéro-ovarien. Il en est de même des dystrophies secondaires à une infection annexielle, qu'accompagnent toujours des anomalies vasculaires tubo-ovariennes.

b) D'autres sont d'ordre psychologique :

La suppression des manifestations douloureuses liées à l'ovulation, à la menstruation et éventuellement aux ménométrorragies, permet l'extinction du conditionnement à la douleur qui existe manifestement chez de nombreuses malades, favorisant et exaltant leurs troubles fonctionnels et leur anxiété. Aussi se trouve perpétuée l'amélioration liée au traitement lui-même. Il faut compter aussi avec la tranquilité que donne le traitement à des malades mal réglées, que hante l'espoir de la crainte d'une grossesse. Mais ce facteur n'est évidemment que secondaire; car, comme nous l'avons signalé, les dysménorrhées purement névrotiques, sans anomalies hormonales, ne sont nullement améliorées, et peuvent même être aggravées par les stéroïdes antiovulatoires.

c) Il ne paraît pas douteux que la meilleure part des bienfaits thérapeutiques revient à l'action hormonale elle-même.

En outre celle-ci, grâce à la suppression de la commande gonadotrope et à la mise au repos de l'ovaire (sans que son avenir soit compromis, puisque les follicules primordiaux restent intacts), empêche certainement l'évolution des lésions kystiques et peut-être aussi de la sclérose corticale qui, à défaut de traitement, aboutit en quelques années à la transformation de l'ovaire en un bloc scléreux. C'est là, pensons-nous la meilleure justification de ce traitement, surtout si on l'applique à des jeunes femmes, qui étaient promises jadis à un avenir désastreux, en particulier à une stérilité définitive,

voire à une castration bilatérale. On comprend ainsi l'intérêt qu'il y a à proposer précocément le traitement, après une exploration anatomique et biochimique précise, sans attendre que se soient installées des lésions ovariennes irréversibles.

La mise au repos de la commande hypothalamo-physaire des gonadotrophines semble pouvoir expliquer, de son côté, la réapparition possible d'une activité cyclique harmonieuse, qu'authentifie parfois la survenue d'une grossesse normale.

CONCLUSIONS

102 observations d'ovaires polykystiques ont été réunies. Ces observations se décomposent en 36 cas de syndrome de Stein-Leventhal et 66 cas de dystrophies polykystiques ovariennes.

Les malades atteintes de syndrome de Stein-Leventhal présentaient des anomalies menstruelles majeures avec spanioménorrhée anovulaire, des gros ovaires lisses et nacrés à la coelioscopie, et des caractères anatomiques particuliers. Ces malades étaient en outre toutes porteuses d'un virilisme pilaire plus ou moins accentué. L'exploration hormonale dynamique ovarienne utilisant la gonadotrophine chorionique sous suppression corticosurrénalienne par la dexaméthasone a montré dans tous les cas l'existence de valeurs résiduelles élevées d'androstérone et d'étiocholanolone, métabolités d'androgènes vraisemblablement produits par les gonades. Le taux de production de la testostérone évalué dans 4 cas était comparable aux taux trouvés chez les hommes normaux.

Les 66 malades porteuses de dystrophies kystiques ovariennes présentaient des désordres menstruels plus atténués, mais souffraient constamment d'un syndrome pelvien qui n'existait pas chez les malades précédentes. Les caractères anatomiques des ovaires étaient différents.

La deuxième partie de ce travail a consisté à comparer les résultats obtenus par les différentes méthodes de traitement

proposables aux patientes atteintes d'ovaires polykystiques :

- résection cunéiforme desovaires.
- stimulation par les gonadotrophines humaines, en particulier les gonadotrophines extraites des urines de femmes ménopausées.
- inhibiton ovarienne par lesstéroïdes antigonadotrope.

Il nous semble que la résection cunéiforme doive être réservée aux traitements de la stérilité dans le cas des syndromes de Stein-Leventhal authentiques. Cette méthode ne nous paraît pas être une indication dans le cas des dystrophies kystiques simples.

L'usage des gonadotrophines extraites d'urines de femmes ménopausées nous paraît devoir être limité aux échecs de la résection cunéiforme dans le cas de syndrome de Stein-Leventhal, ainsi qu'au traitement d'une stérilité dans certaines formesde dystrophies polykystiques. Néanmoins, les risques d'hyperstimulation ovarienne provoquée par le traitement sont particulièrement importants chez les patientes porteuses d'ovaires polykystiques et doivent inciter à une grande prudence dans le maniement de cette thérapeutique.

L'inhibition ovarienne paraît être une méthode de choix pour traiter toutes les dystrophies polykystiques, car elle supprime le contexte douloureux et fonctionnel qui accompagne cette affection. Elle permet en outre à distance des améliorations durables.

Chez les malades atteintes du syndrome de Stein-Leventhal, la suppression ovarienne thérapeutique en inhibant la production d'endrogènes par les gonades, fait régresser les éventuels symptomes cliniques d'hyperandrogénie et nous paraît être le seul traitement proposable aux femmes porteuses de cette maladie et chez lesquelles une grossesse n'est pas désirée dans l'immédiat.

TABLEAU II

		BASE	ACTH	DEXAMETHASONE	DEXAMETHASONE H C G
17 CS = mg / 24 H	17 CS totaux	11,5 (5,0 - 14,0)	15,0 (10,0 - 18,0)	-	-
	D H A	1,1 (0,3 - 4,7)	2,5 (0,5- 4,7)	0	0
	A + E	7,1 (3,3 - 9,0)	10,8 (5,5 - 14,0)	3,0 (1,8 - 4,0)	5,0 (2,8 - 7,2)
	11 OH - 17 CS	1,5 (1,0 - 2,5)	3,5 (2,0 - 4,0)	0	0
17 OH - CS mg / 24 H		6,0 (4,5 - 14,5)	26,0 (6,0 - 38,0)	1,0 (0,5 - 1,2)	0,9 (0,5 - 1,1)
P G mg / 24 H		Traces	Traces	Traces	Traces
P G T mg / 24 H		1,2 (0,9 - 1,5)	1,5 (0,8 - 1,9)	0,6 (0,4 - 1,4)	1,6 (0,9 - 2,7)
oestrogènes / 24 H	$O_1 + O_2$	10 (5 - 20)	-	-	25 (10 - 50)
	O_3	15 (5 - 25)	-	-	28 (5 - 65)

		HOMMES NORMAUX (3 Cas)		STEIN-LEVENTHAL (4 Cas)	
		BASE	L D	BASE	L D
L.H. µg / 3 ml plasma		10 (6,0-15)	Traces	6 6 (2,5- 9)	Traces
TAUX DE PRODUCTION ng / 24 H	T	7,5 (5,2-10)	0,9 (0,5-1,7)	6,3 (5,8-6,9)	1,1 (0,9-1,2)
	D - S	14 (10-16)	18 (14,5-20)	12 (10-15)	18 (15-21)

TABLEAU I :

Test de suppression chez l'homme normal et chez des femmes hirsutes atteintes de syndrome de STEIN-LEVENTHAL (moyennes & extrêmes).

LD : 10 mg de lynoestrenol + 300 µg de mestranol x10jours.

T : Testostérone.

D-S : Sulfate de Déhydroisoandrostérone.

TABLEAU II

Moyennes et extrêmes des stéroïdes urinaires de 36 femmes atteintes de Stein-Leventhal au cours de diverses épreuves dynamiques (Voir texte).

17 CS	=	17 Céto-Stéroïdes.
A + E	=	Androstérone + Etiocholanolone.
D H A	=	Déhydroépiandrostérone.
11 OH -17 CS	=	17 Céto-Stéroïdes oxygénés en 11.
17 OH - CS	=	17 Hydroxycorticostéroïdes.
P G	=	Prégnandiol.
P G T	=	Prégnanetriol.
O_3	=	Oestriol.
$O_1 + O_2$	=	Oestrone + Oestradiol.

Les valeurs normales de ces métabolites ont été publiées dans les travaux cités en référence (38 - 39 - 40).

TABLEAU III

SYMPTOMES CLINIQUES	N	%	SYMPTOMES HORMONAUX (DXM + HCG)	N	%	ETIOLOGIE	N	%
Syndrome douloureux pelvien....	60	92	Insuffisance lutéale	17	59	Anomalies statiques utérines ..	24	37
Spanioménorrhée	40	60						
Métrorragies	24	35	Taux élevés d'oestrogènes urinaires	5	17	Infection génitale	10	16
Hypertrichose	14	23						
Obésité	8	13	Taux résiduel élevé d'A + E urinaires	14	49			
Maigreur	3	5						
Symptomes urinaires	9	14	Pas de symptomes	2	7	Traumatisme psychique	2	3
Stérilité	5	7						
Symptômes psychiques.....	23	35				Ovariectomie unilatérale ...	11	17

ASPECTS CLINIQUES DES DYSTROPHIES OVARIENNES POLYKYSTIQUES (66 Cas).

N : Nombre de cas.
% : Pourcentage.
x : DXM + HCG : Test de stimulation ovarienne par les gonadotrophines chorioniques(HCG)associés à la suppression corticosurrénalienne par la dexaméthasone (DXM).

TABLEAU IV

	M.T : 28 ans			LOI : 30 ans	
	BASE	H M G 6.000 UI	HMG:10.000UI + HCG:15.000UI	BASE	H M G 10.000 UI
PG :mg/24H	Traces	Traces	3,4	Traces	2,5
PGT:mg/24H	0,7	5,5	15	0,5	17,5
03:g/24 H	10	370	1040	15	1300
01+02 :g/24H	5	440	4400	10	6500

Stéroïdes urinaires avant & après administration de gonadotrophines dans 2 cas de syndromes de Stein-Leventhal.

HMG : gonadotrophines extraites d'urines de femmes ménopausées.

HCG : gonadotrophines chorioniques.

PG : prégnandiol.

PGT : prégnanétriol.

03 : oestriol.

01 + 02 : oestrone + oestradiol.

TABLEAU V

	N	%		N	%	AMELIORATION POST-THERAPEUTIQUE (56 cas)		
ECHECS :	10	15	SUCCES:	56	85			
Vrais :	4	5	Complet:	47	71	DUREE:		
Intolérance:	6	10	Incomplet:	9	14	6 mois & plus:	11	20
						3 - 6 mois :	25	44
						moins de 3 mois .... :	20	36

RESULTATS DE L'INHIBITION OVARIENNE THERAPEUTIQUE DE 66 CAS DE DYSTROPHIES OVARIENNES POLYKYSTIQUES.

N : Nombre de cas.

% : pourcentage.

Vu, le Président de Thèse :

Professeur Jacques DECOURT

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur G. BROUET

Vu, et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

Jean ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

1 - ABU - HAYDAR N., LAIDLAW J.C., NUSIMOVICH B., STURGIS S.

Hyperadrenocorticism and the Stein - Leventhal syndrome. J. Clin. Endocrinol. 1954, 14, 766.

2 - AXELROD L.R., GOLDZIEHER J.W.

Enzymic inadequacies of human polycystic ovaries. - Arch. Biochem. Biophys. 1961, 95, 547

3 - BARRACLOUGH C.A.

Secretion and release of LH and FSH. in NALBANDOV Ed. Illinois Press 1963, 224.

4 - BAULIEU E.E., CORPECHOT C., DRAY F. EMILIOZZI R., LEBEAU MC. MAUVAIS - JARVIS P., and ROBEL P.

An adrenal secreted androgen : dehydroepiandrosterone sulfate. Its metabolism and a tentative generalization on other steroid conjugates metabolism in man. - Recent Preogress in Hormone Research, 1965, 21, 411.

5 - BORGLIN N.

Inhibitory effect of lynestrenol and lyndiol on human ovarian function - Intern. J. Fert. 1964, 9, 17.

6 - BREUER H.

Studies on the metabolism of 17-Ethynyl-19-nortesterone Int. J. Fert. 1964, 9, 181.

7 - BROWN JB., MATTHEW G.I.

The application of urinary oetrogen measurements to problems in gynecology. Recent Prog. Hormone Res., 1962, 18, 337.

8 - CABAU A.

Traitement de l'anovulation par les hormones gonadotropes humaines. Thèse Paris, 1965.

9 - CAGNONI M. et MORACE G.

Importanza delle alterazioni fanzionali di meccanismi di regulazione centrale dell' attivita Ovulatoria nel l'evoluzione a nella patogenesi dell' ovario policistico Rec. Progressi in Med. 1964, 37, 140

10 - CHAPDELEINE A., SANDOR T., LANTHIER A.

The in vitro biosynthesis of estradiol -17-4-14 C by surviving normal and Stein-Leventhal type ovarian slices. Canadian J. Biochem. Physiol. 1963, 41, 635.

11 - CHARLES D., BARR W., BELL ET., BROWN JB., FOTHERBY F. et LORAINE JA.

Clomiphene in the treatment of oligomenorrhea and amenorrhea. Am. J. Obst. Gyn. , 1963, 86, 913.

12 - CONTI C., SORCINI G., SCIARRA F., CONCOLINO G., LOTTI P.

Plasma testosterone levels in normal subjects and in hirsute women during adrenal and gonadal function tests. Research on Steroids, C. Cassano Ed. - Il pensiero Scientifico publ. 1964, p. 77

13 - CROOKE AC., BUTT WR., PALMER RF., MORRIS R., EDWARDS RL. et SHORT RV.

Effect of human pituitary follicle stimulating hormone and chorionic gonadotrophin in Stein-Leventhal syndrome. Brit. Med. J., 1963, 1, 1119.

14 - DECOURT J., JAYLE M.F., MAUVAIS-JARVIS P.

Syndrome de Stein-Leventhal et virilisme pilaire. Presse Méd., 1962, 8, 365.

15 - DECOURT J., JAYLE M.F., MAUVAIS-JARVIS P.

Exploration biochimique des syndromes virilisants para et post-pubertaires chez la femme (tumeurs exceptées). Int. Congress on hormonal Steroids. Milan 1962, Excerpta Medica Ed. Abstract n° 100

16 - DESAULLES P.A., KRAHENBUHL C.

Comparison of the antifertility and sex-hormonal activities of sex hormones and their derivatives. Acta Endocrinol. (KbH), 1964, 47, 444.

17 - DICZFALUSY E.

In: Colloque International sur les Fonctions Endocriniennes de l'Ovaire. Paris 1965, tobe published.

18 - DICZFALUZY E., JOHANNISSON E., TILLINGER KG.et BETTENDOTF G.

Comparison of the clinical and steroid metabolic effect of human pituitary and urinary gonadotrophins in amenorrheic women : Acta Endocr. suppl. 1964, 90, 35

19 - DIGNAM W.J., PION R.J., LAMB E.J., SIMMER H.H.

Plasma androgens in women. II. Patients with polycystic ovaries and hirsutism. Acta Endocrinol., 1964,45, 254.

20 - DORFMAN R.I., FORCHIELLI E., GUT M.

Androgen biosynthesis and related studies. Rec. Pr. Horm. Res. 1963, 19, 251.

21 - EVERETT J.W.

In : Control of Ovulation. Villee et C° (Edit.)New-York 1961 p. 101.

22 - FLERKO B.

In : Advances in Neuroendocrinology. Nalbandov (Edit.) Illinois Press 1963, p. 211.

23 - FOTHERBY K., BROWN J.B.

Pregnanetriol, pregnanediol and estrogen excretion during anovulatory menstrual cycles and in premenopausal adrenalectomized woman. J. Endocrinol. 1964, 29, 35.

24 - FUKUSHIMA M., STEVENS V.C., GANTT C.L., VORYS N.

Urinary FSH and LH excretion during the normal menstrual cycle. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1964, 24, 205.

25 - GALLAGHER T.F., KAPPAS A., HELLMAN L., LIPSETT M.B., PEARSON O. H., WEST C.D.

Adrenal hyperfunction in idiopathic hirsutism and Stein-Leventhal syndrome. J. Clin. Invest. 1958, 61, 783.

26 - GEMZELL CA., DICZFALUSY E. et TILLINGER G.

Clinical effect of human pituitary follicle stimulating hormone : J. Clin. Enocr. 1958, 18, 1333.

27 - GEMZELL C.A., TILLINGER K.G., WESTMAN A.

Hirsutism : a clinical study of ovarian pathology and the urinary 17 - ketosteroids. Acta Endocrinol. 1959, 30, 387.

28 - GOLD J.J., CASTILLO E., BORUSHER J. et SCOMMEGNA A.

Factors in Polycystic ovary development I : gonadotropine and alteral Thyroids function in the rat Fevtil-Steril. 1965, 16, 560.

29 - GOLDZIEHER J.W., GREEN J.A.

The polycystic ovary. I. Clinical and Histologic features. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1962, 22, 325.

30 - GORSKI R.A., WAGNER J.W.

Gonadal activity and sexual differentiation of the hypothalamus. Endocrinology, 1965, 76, 226.

31 - GORSKI R.A., BARRACLOUGH C.A.

Adenohypophyseal LH content in normal, androgen-sterilized and progesterone-primed sterile female rats. Acta Endocrinol. 1962, 39, 13.

32 - GREENBLATT R.B., ROY S., MAHESH V.B.

Induction of ovulation. Am. J. Obst. Gynec. 1962, 84, 900.

33 - GREENWALD G.S.

Mechanism by which Norethynodrel and ethenyl oestradiol inhibit ovulation in the hamster. Acta Endocrinol. 1964, 47, 10.

34 - GUILLEMIN R.

Hypothalamic factors releasing pituitary hormones. Rec. Pr. Horm. Res. 1964, 20, 89.

35 - HARRIS G.W.

In : Control of ovulation. Villee and C° (Edt.) New-York. 1961, 56.

36 - HORTON R. et TAIT J.F.

Androstenedione plasma concentration blood production vate and conversion to plasma testosterone : Endocr. Society 47° Meeting 1965, Abstract n° 9.

37 - IGARASHI H., MC CANN S.M.

A hypothalamic follicle stimulating hormone-releasing factor. Endocrinology, 1964, 74, 446.

38 - JAYLE M.F.

Exploration dynamique de la fonction lutéale : l'insuffisance lutéale. (VII° Réunion des Endocrinologues de langue française). 1 vol. Doin et Masson Ed. 1964 p. 287.

39 - JAYLE M.F., SCHOLLER R., MAUVAIS-JARVIS P., SZPER M.

Exploration de la fonction ovarienne par les gonadotropines chorioniques associées à la dexaméthasone. Clin. Chim. 1962, 7, 322.

40 - JAYLE M.F. et MAUVAIS-JARVIS P.

Biogénèse et métabolisme des hormones stéroïdes dans les affections congénitales ovariennes : In : les troubles hormonaux de l'hormonogénèse 1 vol. Masson Ed. 1965 p. 05.

41 - JEFFCOATE RNA.

The androgenic ovary, with special reference to the Stein-Leventhal syndrome : Am. J. Obst. Gyn. 1964, 88, 143.

42 - JEFFERIES WM.

Effect of small doses of cortisone upon 17-ketosteroid fractions in patients with ovarian dysfunction : J.Clin. Endocr. , 1962, 22, 255.

43 - KASE N., FORCHIELLI E., DORFMAN R.I.

In vitro production of testosterone and androst - 4 - ene 3, 17 - dione in a human ovarian homogenate. Acta Endocrinol. 1961, 37, 19.

44 - KEETEL W.C., BRADBURY J.T., STODDARD F.D.

Observations on the polycystic ovary syndrome. Am. J. Obst. Gynecol. 1957, 73, 954.

45 - LANTHIER A., SANDOR T.

"In vitro" production of androgenic steroids by human normal and "Stein-Leventhal type" ovarian slices. Metabolism, 1960,9, 861.

46 - LAUWERYNS J., FERIN J.

Effects on the ovary of prolonged administration of Lynestrenol. Int. J. Fert. 1964, 9, 35.

47 - LOUCHART J., DECOURT J., TRUFFERT J.

Mesure de l'activité LH dans le plasma humain . Acta Endocrinol (Kbh) 1965, 49, 293.

48 - MC ARTHUR J.W., INGERSOLL F.M., WORCESTER J.

The urinary excretion of interstitial -cell and follicle - stimulating hormone by women with diseases of the reproductive system. J. Clin. Endocrinol. METAB. 1958, 18, 1202.

49 - MC CANN S.M., RAMIREZ V.O.

The neuroendocrine regulation of hypophyseal luteinizing hormone secretion. Rec. Progr. Horm. Res. 1964, 20, 131.

50 - MAHESH V.B., GREENBLATT R.B.

Steroid secretions of the normal and polycycstic ovary. Rec. Progr. Horm. Res. 1964, 20, 341.

51 - MAUVAIS- JARVIS P., JAYLE M.F., DECOURT J., LOUCHART J. et TRUFFERT J.

Etudes in vivo sur le métabolisme des androgènes après administration de stéroïdes inhibiteurs de l'ovulation I : Acta Endocr. 1965, 50, 131.

52 - MAUVAIS-JARVIS P.

Recherches sur les anomalies endocriniennes rencontrées au cours du syndrome de STEIN-LEVENTHAL. Bull. Mem. Soc. Med. Hôp. Paris 1961, 77, 611.

53 - MAUVAIS-JARVIS P., BAULIEU E.E.

Studies on testosterone metabolism IV : J. Clin.Endocr. 1965, 25, 1167.

54 - MAUVAIS-JARVIS P. et DECOURT J.

L'inhibition ovarienne thérapeutique par les progestatifs de synthèse : Sem. Hôp. Paris : 1964, 49, 2659.

55 - MAUVAIS-JARVIS P. et DECOURT J.

Bases expérimentales et cliniques de l'inhibition ovarienne thérapeutique par les stéroïdes anti-ovulatoires in: Colloque sur les fonctions endocriniennes de l'ovaire, Paris, 1965, à paraître 1966.

56 - MORIN P., ORCEL L. et ADJIMAN J.

Les Dystrophies ovariennes . Rev. Prat. 1961, 11, 1564.

57 - LUSSET R., YANNOTTI S., NETTER A. et GASTON-CARRERE M.

Traitement chirurgical du syndrome de Stein-Leventhal: Actualités Endocr. 1963 - L'exp. p. 123.

58 - NAVILLE AH., KISTNER RW., WHEATHEY RE. et ROCK J.

Introduction of ovulation with clomiphene citrate : Fertil. Steril. , 1964, 15, 290.

59 - NETTER A., JAYLE M.F., MUSSET R., LAMBERT A., MAUVAIS - JARVIS P.

Les épreuves dynamiques dans le syndrome de Stein-Leventhal. Ann. Endocrinol. 1960, 21, 390.

60 - NETTER A., LAHAM E., LAMBERT-NETTER A.

Les insuffisances lutéales d'origine primitivement ovarienne. L'insuffisance lutéale, VIIe Réunion des Endocrinologues de Langue française, 1963. Masson et Cie Edit. P. 159.

61 - NETTER A., BLOCH-MICHEL H., SALOMON Y., THERVET F., de GROUCHY J. et LAMY M.

Altérations chromosomiques dans la maladie de Stein - Leventhal : Ann. Endocr., 1961, 22, 841.

62 - NETTER A., MUSSET R., YANNOTTI S., GASTON-CARRERE R. et SALOMON Y.

Syndrome de Stein-Leventhal - Etude sur l'étiologie, la pathogénie et le traitement : Rev. Franç. Gynec. 1963, 58, 671.

63 - NEUWIRTH RS., TURSKOY RN. et VANDE-WIELE RL.

Acute Meigs' Syndrome secondary to ovarian stimulation with human menopausa l gonadotrophins : Am. J. Obst. Gynec. 1965, 91, 977.

64 - NOALL M.W., ALEXANDER F., ALLEN W.M.

Dehydroisoandrosterone synthesis by the human ovary . Biochem. Biophys. Acta 1962, 59, 520.

65 - O'DONNEL V.J., Mc CAIG J.G.

Biosynthesis of steroids in human ovaries. Biochem. J. 1959, 71, 9 P.

66 - PAWLSEN CA. et HERMANN WL.

Increased pituita ry - ovarian fonction in amenorrheic women resultent to cloniphene administration : Clin. Res. 1963, 11, 85.

67 - PERLOFF W.H., CHANNICK B.J., HADD H.E., NODINE J.H.

The Stein-Leventhal syndrome : a manifestation of hyperadrenocorticism. Obstetr. Gyn. Survey 1958, 13,855.

68 - PONSE K.

Action et LH sur l'ovaire : in "Colloque sur les fonctions endocriniennes de l'ovaire. 1966 (à paraître.)

69 - RICE B.F., HAMMERSTEIN J., SAVARD K.

Steroid hormone formation in human ovary. II. Action of gonadotropins in vitro in the corpus luteum. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1964, 24, 606.

70 - RICE B.F., HAMMERSTEIN J., SAVARD K.

Gonadotropin and human ovarian steroidogenesis. Endocrine Soc. 46 th Meeting, 1964 (Abstract n° 58).

71 - RICE B.F., HAMMERSTEIN J., SAVARD K.

Steroid hormone formation in the human ovary. III . Action of gonadotropins on testosterone synthesis by normal ovarian stromal tissue . Steroids 1964, 4, 199.

72 - RILEY GM. et EVANS TN.

Effect of cloniphène citrate on anovulatory ovarian function. Am. J. Obst. Gyn. 1964, 89, 97.

73 - RIONDEL A., TAIT J.F., GUT M., TAIT S.A.S., JOACHIM E., LITTLE B.

Estimation of testosterone in human peripherical blood using S 35-thiosemicarbazide. J. Clin. Endocrinol. 1963, 23, 620.

74 - ROSEMBERG E., LEWIS W. et SOLOD E.

Comparative activities of human urinary post-menopausal gonadotrophins : J. Clin. Endocr. 1964, 24, 673.

75 - ROY S., GREENBLAT RB., MAHESH VB. et JUNGCK EC.

Cloniphene citrate : Further observations on its use in induction of ovulation in the human and on its mode of action : Fertil. Steril. 1963, 14, 575.

76 - ROY S., GREENBLATT RB. et MAHESH VB.

Effects of cloniphene on the physiology of reproduction in the rat - II : Acta Endocr. 1964, 47, 657.

77 - ROY S., MAHESH VB. et GREENBLATT RB.

Effects of cloniphene on the physiology of reproduction in the rat - I : Acta Endocr. 1964, 47, 645.

78 - RYAN K.J., SMITH O.W.

Biogenesis of estrogens by the human ovary. IV . Formation of neutral steroids. J. Biol. Chem. 1961, 236, 2207.

79 - SHORT R.V.

Further observations on defective synthesis of ovarian steroids in the Stein-Leventhal syndrome. J. Endocrinol. 1962, 24, 359.

80 - SHORT R.V.

Ovarian steroid synthesis and secretion in vivo. Rec. Pr. Horm. Res. 1964, 20, 303.

81 - SOHVAL AR. et SOFFER LJ.

The influence of cortisone and adrenocorticotrophin on urinary gonadotropin excretion. J. Clin. Endocr. 1951, 11, 677.

82 - STEIN F. et LEVENTHAL ML.

Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries Am. J. Obst. Gyn. 1935, 29, 181.

83 - TAW R.L., JONES E.G.

Polycystic ovaries and menstruel irregularities. Amer. J. Obst. Gynecol. 1963, 86, 626.

84 - TCHOBROUTSY C.

Le syndrome de Stein-Leventhal existe-t-il - Etude critique à propos de 22 cas de résection cunéiforme des ovaires - Thèse Paris 1959.

85 - VANDE-WIELE RL. et TURSKOY RN.

Treatment of amenorrhea and anovulation with human menopausal and chorionic gonadotrophins. J. Clin. Endocr. 1965, 25, 369.

86 - WEISZ J., LLOYD C.V.

Estrogen and androgen production in vitro from 7-3H-Progesrerone by normal and polycystic rat ovaries.Endocr. 1965, 77, 735.

EDITIONS A.G.E.M.P.
8 RUE DANTE
- PARIS V^e -
ODÉ 58-90